

WO0153272

**Title:  
HUMAN CHYMASE INHIBITORS**

**Abstract:**

Benzimidazole derivatives of the general formula (1) or medically acceptable salts thereof, and human chymase inhibitors containing the derivatives or the salts as the active ingredient: wherein ring A is a pyridine ring or a benzene ring; X<1>; and X<2>; are each hydrogen, halogeno, trihalomethyl, cyano, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or the like; B is optionally substituted alkylene or the like; E is COOR<4>; or the like; G is optionally substituted alkylene; J is optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl; and M is sulfur, sulfinyl, sulfonyl, or the like.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年7月26日 (26.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 01/53272 A1**

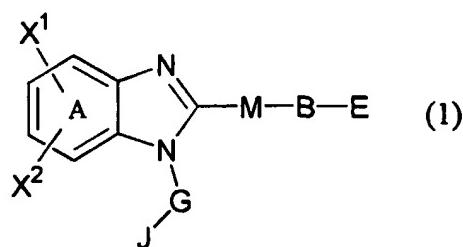
- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: **C07D 235/28**, 235/16, 471/04, A61K 31/4184, 31/437, A61P 43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14
- (74) 代理人: 前田純博(MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00272
- (22) 国際出願日: 2001年1月17日 (17.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-7532 2000年1月17日 (17.01.2000) JP  
特願2000-10406 2000年1月19日 (19.01.2000) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 土屋直樹 (TSUCHIYA, Naoki) [JP/JP]. 松本由之 (MATSUMOTO, Yoshiyuki) [JP/JP]. 斎藤 博 (SAITOU, Hiroshi) [JP/JP]. 水野剛志 (MIZUNO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: HUMAN CHYMASE INHIBITORS

WO 01/53272 A1

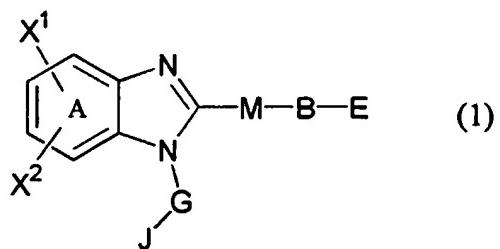


(57) Abstract: Benzimidazole derivatives of the general formula (1) or medically acceptable salts thereof, and human chymase inhibitors containing the derivatives or the salts as the active ingredient: wherein ring A is a pyridine ring or a benzene ring; X¹ and X² are each hydrogen, halogeno, trihalomethyl, cyano, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or the like; B is optionally substituted alkylene or the like; E is COOR<sup>4</sup> or the like; G is optionally substituted alkylene; J is optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl; and M is sulfur, sulfinyl, sulfonyl, or the like.



## (57) 要約:

本発明は下記式（I）で表されるベンズイミダゾール誘導体もしくはその医学上許容される塩である。また、本発明はそれらを有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤である。



[Aを付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基等を表す。Bは置換もしくは無置換のアルキレン基等を表す。Eは-COOR<sup>4</sup>等を表す。Gは、置換もしくは無置換アルキレン基を表す。Jは、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換のアリール基を表す。Mは硫黄原子、スルホキシド、スルホン等を表す。]

## 明細書

## ヒトキマーゼ活性阻害剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なヒトキマーゼ阻害剤に関するものであり、さらに詳しくは、ヒトキマーゼ活性阻害剤の有効成分として有用な新規ベンズイミダゾール誘導体に関するものである。

## 10 背景技術

キマーゼ (chymase) はマストセル (mast cell) 顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えば、マストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1- $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) の活性化、マトリックスプロテアーゼ (matrix protease) の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) の遊離促進、サブスタンスP (substance P) またはバソアクティビンテストイナルポリペプチド (Vasoactive intestinal polypeptide, VIP) の活性化、アンジオテンシン (Angiotensin, Ang) I から Ang IIへの変換作用、エンドセリン (Endothelin) 変換作用等、多様な作用が報告されている。以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患等に対する予防剤および／または治療剤に応用可能な化合物として有望と考えられる。

従来キマーゼ活性阻害剤としては、トリアジン誘導体（特開平8-208654号公報）；ヒダントイン誘導体（特開平9-31061号公報）；イミダゾリジン誘導体（国際出願WO 96/04248号明細書）；キナゾリン誘導

体（国際出願WO 97/11941号明細書）；複素環アミド誘導体（国際出願WO 96/33974号明細書）等が知られている。

しかしながら、トリアジン誘導体については、ラットのキマーゼを用いて阻害活性をみており、ヒトのキマーゼに対する阻害効果については不明である。

- 5 ヒダントイン誘導体については、ヒトのキマーゼに対する阻害活性をみているものの、総じて活性が弱く、不十分である。イミダゾリジン誘導体については、その化学的構造からキマーゼの不可逆的阻害剤（自殺基質）になっている可能性が高い。また上記に挙げた構造は、いずれも本明細書に記したベンズイミダゾール構造と大きく異なっている。
- 10 一方、本発明のベンズイミダゾール誘導体の関連技術としては、米国特許第5021443号、5124336号、および5128339号明細書に記載されたベンズイミダゾール誘導体がある。しかしながら、ベンズイミダゾール骨格の4、5、6、または7位にシアノ基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH=NR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ （ $R^1$ 、 $R^2$ は水素原子または炭素数1～4のアルキル基）を有した化合物については何ら記載も示唆もない。また、該公報にはトロンボキサンレセプターのアンタゴニストとしてのみ記載されており、ヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載も示唆もない。

### 発明の開示

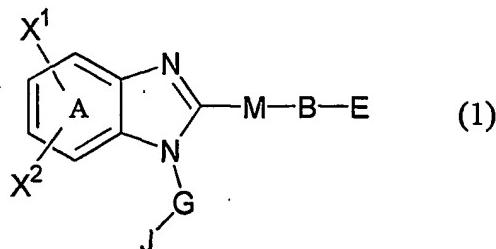
- 20 本発明の目的は、ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を提供することである。

また、本発明の目的は、その有効成分となる新規ベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を提供することである。

- 本発明者らは上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、下記式（1）  
25 で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩が、従来報告されているセリンプロテアーゼ阻害剤と全く異なった構造であるにもかかわらず、ヒトキマーゼに対して選択的に阻害活性を有していることを見出した。

すなわち、本発明は下記式（1）で表されるベンズイミダゾール誘導体また

はその塩を有効成分とする臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を提供するものである。



5

[式 (1) 中、A を付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。；

X¹、X²は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH=NR<sup>1</sup>、-CH=NOR<sup>1</sup>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素

10 数1～4のアルキル基を表す。）、-COOR<sup>3</sup>（ここで、R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分

15 岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハ

20 ロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくてもよい。} を表す。；

Bは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基、 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニト

25 ロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接

する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくてもよい。かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>4</sup>-を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。ここで、R<sup>4</sup>は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。}を表す。;

Eは、-COOR<sup>4</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-CONHR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>、-PO(OOR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基(ここで、R<sup>4</sup>は上記定義に同じである。R<sup>5</sup>は、水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。R<sup>6</sup>は、水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。)を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基{途中に-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>4</sup>-を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、R<sup>4</sup>は上記定義に同じである。その置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基(隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基を表す。}を表す。;

Jは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4～10のアリール基(これらの基

がもちうる置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR'$ （ここで、R'は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくてもよい。また、これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキソ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基で置換されてもよい。）を表す。；

Mは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、単結合、または $-CR^8R^9-$ （ここで、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表す。】

ここで、上記式（1）に記載された化合物の一部は新規化合物であり、本発明はこうしたベンズイミダゾール誘導体またはその塩も提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられる上記式（1）で表される化合物の置換基の定義は以下の通りである。

Aを付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH=NR^1$ 、 $-CH=NOR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ （ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子または炭素

数1～4のアルキル基を表す。)、-COOR<sup>3</sup> (ここで、R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは5分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基を表す。

かかるハロゲン原子としては、ヨウ素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロメチル基を挙げることができ、好ましくはトリフルオロメチル基が挙げられる。無置換の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、シクロヘキシル基が挙げられ、10好ましくはメチル基、エチル基を挙げができる。さらに好ましくはメチル基を挙げができる。無置換の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-)プロピルオキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基を挙げができる。無置換の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-)15プロピルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ基を挙げができる。無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-)プロピルスルホニル基が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基を挙げができる。無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～620のアルキルスルフィニル基としては、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、(n-, i-)プロピルスルフィニル基が挙げられ、好ましくはメチルスルフィニル基を挙げができる。

これらの基がもうちる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ

基、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。

これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくてもよい。

なかでも好ましくはハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アシル基が挙げられ、

5 さらに好ましくはフッ素原子、塩素原子、シアノ基である。

$R^1$ 、 $R^2$ は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。具体的には水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基が挙げられる。好ましくは水素原子、メチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくは水素原子、メチル基を挙げること

10 ができる。

なかでも、 $X^1$ 、 $X^2$ として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。より好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。

さらに好ましくは水素原子、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、

20 シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、メチルチオ基が挙げられる。

$X^1$ 、 $X^2$ の置換位置については限定しないが、式(1)においてAを付した環がベンゼン環と仮定した場合の、ベンズイミダゾール環5位、6位の組み合わせが最も好ましい。

25 Bは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基を表す。無置換の1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、(n-, i-)プロピレン基、2,

2-ジメチルプロピレン基、(n-, i-, t-) プチレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、n-ペンチレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。なかでも好ましくはエチレン基、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-, t-) プチレン基が挙げられる。さらに好ましくはn-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基が挙げられる。特に好ましくはn-プロピレン基を挙げができる。無置換の炭素数2~6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基としてはビニレン基、ビニリデン基、アリレン基等を挙げができる。

かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に-O-、-S-、-S<sub>10</sub>O<sub>2</sub>-、-NR<sup>4</sup>-（ここで、R<sup>4</sup>は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。）を、一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。具体的には、エチレン基、n-プロピレン基、(n-, t-) プチレン基の間に挟まれた基があげられる。さらに具体的には-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S<sub>15</sub>O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-等が挙げられる。なかでも好ましくは-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-が挙げられる。

これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、<sub>25</sub> フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していくてもよい。

かかるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原